

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-056615

(43)Date of publication of application : 03.03.1989

(51)Int.Cl.

A61K 31/395
// C07D293/12

(21)Application number : 62-213804

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 27.08.1987

(72)Inventor : MASUMURA SHUZO
ASHIDA SHINICHIRO
MASAYASU HIROYUKI

(54) REMEDY FOR NEPHROPATHY

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a preventive and treating agent for nephropathy, containing 2-phenyl-1,2-benzoisoselenazol-3-(2H)-one or a salt thereof as an active ingredient and having hardly any side effects.

CONSTITUTION: The aimed substance obtained by blending 2-phenyl-1,2-benzoisoselenazol-3-(2H)-one or a salt thereof as an active ingredient with additives, such as lubricant, disintegrating agent, binder or excipient and preparing a pharmaceutical by a conventional method. The pharmaceutical can be prepared in the form of tablet, capsule, powder, granule, etc., and the dose thereof is 100W2,000mg, preferably 200W1,000mg per day for an adult in the case of oral administration. The remedy is useful for minimal-change nephrotic syndrome, focal sclerosing glomerulopathy, etc., in nephropathy.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-56615

⑪ Int. Cl.⁴
A 61 K 31/395
// C 07 D 293/12

識別記号
A C V

庁内整理番号
7375-4C
7431-4C

⑬ 公開 昭和64年(1989)3月3日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 腎臓疾患治療剤

⑮ 特 願 昭62-213804

⑯ 出 願 昭62(1987)8月27日

⑰ 発 明 者 増 村 秀 三 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 第一製薬株式会社内
⑱ 発 明 者 芦 田 伸 一 郎 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究
所内
⑲ 発 明 者 政 安 裕 之 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 第一製薬株式会社内
⑳ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

明 細 書

1. 発明の名称

腎臓疾患治療剤

2. 特許請求の範囲

2-フェニル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3

(2H)-オン又はその生理学的許容塩を有効成分とする腎臓疾患の予防及び治療剤

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は、2-フェニル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン(以下、化合物Aと称す)又はその生理学的許容塩を有効成分とする腎臓疾患の予防及び治療剤に関する。

<従来の技術>

腎臓疾患に対し治療効果が確認されている薬剤を大別するとステロイド類糖皮质激素、免疫抑制剤、抗血栓凝固剤、抗血小板剤、非ステロイド性抗炎症剤、利尿剤及び糖糖剤となる。これらの薬剤はそれぞれの特徴に基づき臨床に使用され、治療に多大な貢献をしている。しかしながら、これらの

薬剤は未だ臨床的に十分満足できるものではない。近年、腎臓疾患の成因及び病態解析が進み、作用機序が明確になるにつれ腎臓疾患の治療効果がより明確で、副作用の少ない薬剤の開発が望まれている。

化合物Aの薬理活性についてはグルタチオンペルオキシダーゼ様抗酸化作用及び抗炎症作用が知られている(バイオケミカル ファーマコロジー 33, NO. 20, 3235~3239(1984)及び33, NO. 20, 3241~3245(1984))。しかしながら、かかる作用は腎臓疾患の予防及び治療効果と結びつくものではない。

<発明が解決しようとする問題点>

本発明者等は、化合物Aの薬理活性について鋭意検討した結果、化合物Aが優れた腎臓疾患の予防及び治療効果を有することを見出し本発明を完成した。

<発明の構成>

本発明は、化合物A又はその生理学的許容塩を有効成分とする腎臓疾患の予防及び治療剤に関する

特開昭64-56615(2)

る。

本発明にかかわる腎臓疾患の具体例としては、ネフローゼ症候群等をあげることができ、中でも好ましい治療効果を期待しうるものとしては微小変化型ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症等をあげることができる。

化合物A又はその生理学的許容塩を含有する製剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等をあげることができ、これらの製剤は化合物Aを製剤技術上適用される増粘剤、崩壊剤、結合剤、賦形剤等の添加剤と共に公知の製剤技術を用いることにより製造することができる。製剤の具体的な処方例を以下に示す。

錠剤

化合物A	50mg
カルボキシメチルセルロース	25mg
でんぷん	6mg
結晶セルロース	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
計	122mg

<発明の効果>

化合物Aは、腎臓疾患の代表的モデルの一つであるビュロマイシンアミノヌクレオシド腎臓疾患モデルにおける尿蛋白改善試験に対して優れた改善効果を示した。従って、化合物A及びその塩は腎臓疾患の予防及び治療剤として優れたものである。

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれによって限定されるものではない。

実施例

ビュロマイシンアミノヌクレオシド誘発性腎臓疾患モデルの尿蛋白に対する作用

体重176~199gのSlc:5D系統性ラットを用いた。ビュロマイシンアミノヌクレオシドは生理食塩水に溶解して10mg/kgを腎臓皮下に1日1回10日間(計10回)投与(0.1ml/100g)した。化合物Aは0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液(以下、0.5%CMC)に懸濁してビュロマイシンアミノヌクレオシド投与開始の日から14日間経口投与(0.5ml/100g)した。尚、無処置群、病

化合物A又はその生理学的許容塩は、通常、経口又は経口投与され、その投与量は通常成人一人当たり経口投与の場合100~2000mg/日、好ましくは200~1000mg/日であり、患者の症状に応じて適宜増減すればよい。

化合物Aの毒性は、マウス及びラットに経口又は腹腔内投与して検討した結果、下記LD₅₀(mg/kg)値で示されている通り極めて低毒性のものであり、又高用量投与時の所見として、副作用的な問題となるものは認められなかった。

表1 急性毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	p.o.	> 8810
	i.p.	740
ラット	p.o.	> 6610
	i.p.	580

無処置群には0.5%CMCのみを投与した。化合物Aの投与開始の10日及び14日にラットを代謝ゲージに入れて24時間採尿し、腎障害の指標として尿蛋白量をKingsbury-clark³⁾(J.Lab.Med. 11, 981 (1962))によって測定した。結果を表2に示した。尚、数値は各群(1群8匹)における個々の動物値の平均値±標準誤差で表示した。

表2

	用量 (mg/kg p.o.)	使用 ラット数 (匹)	尿蛋白量 (mg/24時間)	
			10日	14日
無処置群		8	0.81** ±0.61	9.19** ±0.73
病態 対照群		8	80.4 ±2.70	152.9 ±12.6
化合物A 投与群	30	8	75.3* ±7.92	108.3* ±11.5
	100	8	77.6* ±9.11	113.3* ±7.45

*病態対照群に対し有意差あり (p<0.05)

**病態対照群に対し有意差あり (p<0.01)

特開昭64-56615(3)

上表より明らかなように、化合物Aを投与した群では腎臓疾患の指標である尿蛋白量が病態対照群に比べ有意に減少した。従って、化合物Aは腎臓疾患の予防及び治療剤として優れたものであることが確認された。